

# InfoLEISH

Boletín informativo de la redLEISH - 6ª edición

Julio de 2022

## EDITORIAL

Como dice el viejo refrán, “Nada dura para siempre”, y a medida que entramos en la segunda mitad de 2022 vemos que muchas de las restricciones impuestas por la pandemia de COVID-19 están comenzando a levantarse. Algunas cosas nunca volverán a ser como antes, pero lo que hemos aprendido estos últimos dos años seguramente nos ayudará a hacer frente a los nuevos desafíos del futuro.

El programa LC de la DNDi siguió avanzando, alcanzando varios hitos durante los últimos doce meses. El estudio con una dosis única ascendente de CpG-D35, llevado a cabo en voluntarios sanos en el Reino Unido, se concluyó en noviembre de 2021. Los resultados preliminares indican que el CPG-D35 es seguro y provoca los efectos inmunológicos esperados. Ahora estamos preparando el estudio de dosis múltiple ascendente que está previsto que comience en el último trimestre de 2022.

Para sacar el mejor provecho de la rica y diversa cartera de NEQ para la leishmaniasis de la DNDi, se inició a fines de 2021 un proyecto de tres años para comprender mejor la farmacocinética y la farmacodinámica en la piel de las NEQ orales más avanzadas identificadas para LV. El objetivo es generar conocimiento preclínico con alto valor traslacional y aumentar la probabilidad de avance exitoso de esos candidatos a ensayos clínicos para la LC.

Seguimos defendiendo la sustitución de los antimoniales sistémicos para el tratamiento de casos no complicados de LC, por lo que, además de continuar con el estudio de Fase III para evaluar la combinación de termoterapia y miltefosina en Panamá, Perú, Brasil y Bolivia, también estamos apoyando iniciativas de nuestros socios para ampliar el uso de intervenciones locales para la LC no complicada.

Por último, pero igualmente importante, creo que todos los “Leishmaniacos” están encantados con la oportunidad de reunirse en Cartagena de Indias, en Colombia, para participar del tan esperado WL7. Espero verlos a todos allá.

BYRON ARANA, DNDi





## Sumario

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>01</b> Editorial</p> <p><b>02</b> redLEISH: logros, perspectivas y desafíos en la promoción de investigaciones colaborativas para la leishmaniasis cutánea</p> <p><b>04</b> Actualización de las directrices de la OPS para el tratamiento de la leishmaniasis en las Américas: perspectivas de adopción y retos</p> <p><b>07</b> Estudio prospectivo de evaluación de las intervenciones locales para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea no complicada</p> <p><b>08</b> Tratamientos locales para la leishmaniasis cutánea en Etiopía: de la investigación al acceso</p> | <p><b>09</b> El primer estudio en humanos con CpG ODN D35, un agonista del receptor tipo Toll 9, demuestra su seguridad y efecto inmunológico en voluntarios sanos</p> <p><b>10</b> Panorama actual y perspectivas para el desarrollo de pruebas diagnósticas para la leishmaniasis cutánea</p> <p><b>12</b> Tratamientos pediátricos: una necesidad desatendida</p> <p><b>13</b> Paromomicina en gel para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea: los desafíos en el desarrollo de un producto farmacéutico por instituciones públicas brasileñas</p> <p><b>15</b> Construcción de una vía para el desarrollo traslacional de medicamentos orales para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea</p> |
|---|--|

## REDLEISH: LOGROS, PERSPECTIVAS Y DESAFÍOS EN LA PROMOCIÓN DE INVESTIGACIONES COLABORATIVAS PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

JOELLE RODE, DNDi



Las redes de investigación que incorporan diferentes actores, entre ellos especialistas médicos y científicos, instituciones académicas y de investigación públicas y privadas, representantes gubernamentales y organizaciones internacionales, son parte de una tendencia mundial para aumentar las colaboraciones regionales e internacionales y reforzar la investigación coordinada. La redLEISH es parte de este panorama y una de las actividades de la DNDi para reforzar la capacidad de investigación clínica que existe en los países endémicos y desarrollar nuevos tratamientos adaptados a las necesidades de los pacientes desatendidos. La participación de especialistas e instituciones de países endémicos permite asegurar que las prioridades de investigación se centren en las necesidades de los pacientes, contribuyendo a producir un impacto significativo en la salud pública.

El objetivo de la redLEISH es apoyar la implementación de ensayos clínicos para evaluar nuevas herramientas terapéuticas para la leishmaniasis, promover

el intercambio de información técnica y científica, apoyar la implementación de proyectos de investigación colaborativos, facilitar el consenso sobre las prioridades de investigación y la armonización del diseño de los ensayos clínicos, y estimular los debates sobre los desafíos de investigación y desarrollo relacionados con la leishmaniasis y las estrategias para garantizar el impacto de las nuevas opciones de tratamiento desarrolladas en la salud pública.

Coordinadas por la DNDi, las actividades de la redLEISH están orientadas por un comité técnico compuesto por representantes de instituciones asociadas en América Latina y tiene como miembro permanente la asesora regional de leishmaniasis de la OPS/OMS. Este comité brinda asesoramiento científico y recomendaciones sobre las necesidades y prioridades regionales. Las principales herramientas de comunicación e interacción entre los miembros de la redLEISH son el web fórum virtual, el boletín anual y las reuniones periódicas.

Desde su creación en 2014, la redLEISH se ha expandido y hoy constituye una red efectiva de especialistas y centros de investigación en leishmaniasis cutánea (LC), establecida como una fuerza motriz para la implementación de ensayos clínicos y proyectos colaborativos en la región. Ha desempeñado un importante papel en la realización de los ensayos de Fase II y Fase III para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de termoterapia y miltefosina para LC no complicada, así como en el ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad de la miltefosina y la anfotericina B liposomal para el tratamiento de la leishmaniasis mucosa (LM), un proyecto colaborativo que involucra a cinco instituciones de la redLEISH y que surgió como una repercusión de la identificación de la LM como una prioridad de investigación y del lanzamiento, durante la cuarta reunión de la redLEISH en el Congreso WorldLeish6, del Manifiesto en apoyo de la investigación de LM, respaldado por los miembros de la redLEISH y la Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.<sup>1</sup>

### Referencias

<sup>1</sup>CARVALHO, E., LLANOS-CUENTAS, A., ROMERO, G. Mucosal leishmaniasis: urgent need for more research. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.51 no.1 Uberaba Jan./Feb. 2018



La promoción de la investigación colaborativa ha sido un importante elemento de la red desde su lanzamiento. En 2014 se inició el primer proyecto de investigación colaborativo, con el objetivo de identificar la diversidad de especies de *Leishmania* en muestras clínicas de pacientes con LC en cuatro centros de referencia de LC en Brasil. Sin embargo, el principal logro de la redLEISH a lo largo de los años fue la conducción y finalización exitosa de un proyecto de intercambio de datos destinado a describir la efectividad y tolerabilidad de los tratamientos antileishmaniasicos de rutina en niños  $\leq 10$  años de edad y adultos  $\geq 60$  años de edad. Este proyecto colaborativo, detallado en la edición anterior de InfoLEISH, involucró a un consorcio de once instituciones de la redLEISH en Brasil, Colombia, Bolivia y Perú, y fue propuesto por investigadores durante una de las reuniones anuales de la red. Esta cooperación fructífera allana el camino para la implementación de nuevos proyectos en colaboración dentro de la redLEISH para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LC, de acuerdo con las prioridades identificadas.

En colaboración con TDR/OMS, la red también ha contribuido con los es-

fuerzos para estandarizar los criterios para la realización de ensayos clínicos en LC<sup>2</sup>, que ahora son ampliamente respaldados y aplicados por los investigadores de la redLEISH. En 2021, a partir de los resultados de una revisión de la literatura, especialistas e investigadores del Nuevo Mundo y del Viejo Mundo llegaron a un consenso para recomendar el fin del seguimiento de los pacientes en ensayos clínicos que evalúan la eficacia del tratamiento de la LC en 90 a 120 días desde el inicio del tratamiento. Esta recomendación resultará en ensayos clínicos más eficientes, que beneficiarán a los pacientes, los desarrolladores de medicamentos y los formuladores de políticas públicas. La redLEISH seguirá esforzándose para ampliar la adopción de metodologías estandarizadas para la realización de ensayos clínicos en LC, algo esencial para que se incorporen innovaciones terapéuticas y para orientar las recomendaciones de tratamiento basadas en evidencias.

En los próximos años, el objetivo es mantener y aumentar el compromiso de investigadores y colaboradores en América Latina y atraer investigadores del Viejo Mundo. Uno de los desafíos será la adaptación de las herramientas de comunicación de la red, en particular el foro virtual, para

aumentar la participación de los miembros y hacer que las discusiones sean más dinámicas y relevantes. La realización de reuniones anuales presenciales también se vio afectada por la pandemia de COVID-19; la última ocurrió en 2019. Aunque se hayan realizado reuniones virtuales *ad hoc*, que se seguirán llevando a cabo, es importante mantener las reuniones cara a cara, ya que de estas reuniones surgieron iniciativas clave de la redLEISH.

En conclusión, gracias a la participación de todos sus miembros, la redLEISH ha llegado a una etapa de madurez, configurándose cada vez más como una fuerza motriz en el estímulo de proyectos colaborativos y la implementación de ensayos clínicos en leishmaniasis que cumplan con los estándares internacionales de calidad y ética en investigación. La red será esencial para el desarrollo de las nuevas entidades químicas que lleguen a la fase clínica y para cualquier grupo de investigación que desarrolle nuevos tratamientos para la LC/LM, y permitirá poner a disposición de los pacientes nuevas opciones terapéuticas de forma coordinada, maximizando las competencias y los pocos recursos disponibles para esta enfermedad desatendida. •



### Referencias

<sup>2</sup>OLLIARO, P. et. al. Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2018



## ACTUALIZACIÓN DE LAS DIRECTRICES DE LA OPS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS EN LAS AMÉRICAS: PERSPECTIVAS DE ADOPCIÓN Y RETOS

ANA NILCE SILVEIRA MAIA-ELKHOURY Y SAMANTHA YURI OSHIRO VALADAS-ROCHA, Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud (CDE-VT), Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), Brasil



Las leishmaniasis son enfermedades desatendidas que afectan principalmente a las personas más pobres y con menos acceso a los servicios de salud<sup>1</sup>. En las Américas, son causadas por varias especies de *Leishmania*, que influyen en la ocurrencia de distintas manifestaciones clínicas que pueden variar desde formas benignas y autolimitadas hasta más graves, así como en la respuesta al tratamiento<sup>2-7</sup>. Anualmente son reportados cerca de 45.000 nuevos casos de leishmaniasis cutánea y mucosa (LC y LM) y 3.000 casos de leishmaniasis visceral (LV), distribuidos respectivamente en 18 y 13 países endémicos. En el 2022 se publicó la actualización de las directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas, basadas en las evidencias disponibles en la región, con el objetivo de proporcionar recomendaciones para el tratamiento de las leishmaniasis en sus distintas formas clínicas<sup>8</sup>.

La metodología utilizada para la elaboración de esas directrices está basada en el Manual de la OMS, garantizando la transparencia del vínculo entre la base de

evidencias y las recomendaciones. Cuenta con el proceso desde la planificación hasta la aplicación y difusión, incluyendo formulación de preguntas en el formato PICO (población, intervención, comparador y resultado), revisión sistemática y la formulación de recomendaciones mediante el método de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación (metodología GRADE)<sup>9</sup>. Además, considera el equilibrio entre la certeza de la evidencia, la relación riesgo-beneficio, los valores y preferencias, las implicaciones de los recursos, la viabilidad de implementar la intervención, el impacto en la equidad y la aceptabilidad de las partes interesadas. Cuando no se encontraron estudios para apoyar a las recomendaciones, se actualizaron los puntos de buenas prácticas a partir de las directrices anteriores y se complementaron con debates del grupo de expertos participantes, con base en el perfil de seguridad de los medicamentos, estudios en otras poblaciones y experiencia clínica en el manejo de pacientes con leishmaniasis.

Las recomendaciones se presentan en los cuadros 1 y 2 por forma clínica de

las leishmaniasis, estratificadas en función del grado de evidencia y fuerza de la recomendación. Los principales avances están para la forma cutánea debido a que las actuales recomendaciones se presentan según el grupo de edad del paciente y la especie de *Leishmania* presumiblemente implicada. Sin embargo, no es imperativo identificar la especie de *Leishmania* para iniciar el tratamiento; una vez sabida la especie más prevalente en el área endémica, se debe instaurar el tratamiento según el estado clínico, la disponibilidad del medicamento y el balance riesgo-beneficio. Otros avances para LC incluyen la indicación de recomendación fuerte para el uso de tratamientos locales en un grupo específico de pacientes con LC localizada, así como la ampliación del uso de terapias orales para LC causada por *L. mexicana* y *L. braziliensis*. Para LV, la recomendación del uso de la anfotericina B liposomal pasó a fuerte y se definió, por el grupo de expertos, como **recomendación fuerte en contra** el uso de antimoniales pentavalentes para los coinfectados LV-VIH<sup>8</sup>.

### Referencias

- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLOS One. 2012;7(5):e35671.
- Organización Mundial de la Salud. Control de las leishmaniasis: Informe de una reunión del comité de expertos de la OMS sobre el control de las leishmaniasis, Ginebra, 22 a 26 de marzo del 2010. [Internet]. Ginebra: OMS; 2010. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>.
- Fernandez OL, Diaz-Toro Y, Ovalle C, Valderrama L, Muvdi S, Rodriguez I, et al. Miltefosine and antimonial drug susceptibility of *Leishmania Viannia* species and populations in regions of high transmission in Colombia. PLOS Neglect Trop Dis. 2014;8(5):e2871.
- Romero GAS, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in latin America - A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(1).
- González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;(2).
- Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(2):266-74.
- Revez L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. PLOS One. 2013;8(4): e61843.
- Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Washington, D.C.; 2022. Organización Panamericana de la Salud. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Organização Mundial da Saúde. OMS. Manual para la elaboración de directrices, 2.ª ed. Ginebra: OMS; 2014. 179 [Internet]. Disponible em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>.

## CUADRO 1 - Recomendaciones para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, mucosa o mucocutánea en las Américas, segundo la fuerza de recomendación y evidencia.

Leishmaniasis cutánea en pacientes adultos	
Recomendaciones	Fuerza de la recomendación y evidencia
Se recomienda aplicar <b>antimoniales pentavalentes intralesionales</b> en pacientes con leishmaniasis cutánea localizada causada por <i>L. braziliensis</i> y <i>L. amazonensis</i> .	<b>Recomendación fuerte</b> , evidencia de certeza <b>baja</b>
Se recomienda usar la <b>miltefosina</b> en pacientes adultos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por <i>L. panamensis</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. guyanensis</i> y <i>L. braziliensis</i> .	<b>Recomendación fuerte</b> , evidencia de certeza <b>baja</b>
Se sugiere administrar <b>isetionato de pentamidina</b> en pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por <i>L. guyanensis</i> .	<b>Recomendación condicional</b> , evidencia de certeza <b>baja</b>
Se sugiere aplicar <b>termoterapia</b> en pacientes con leishmaniasis cutánea localizada causada por <i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i> y <i>L. mexicana</i> .	<b>Recomendación condicional</b> , evidencia de certeza <b>muy baja</b>
Se sugiere usar la <b>paromomicina</b> en pacientes con leishmaniasis cutánea causada por <i>L. panamensis</i> , <i>L. braziliensis</i> y <i>L. mexicana</i> .	<b>Recomendación condicional</b> , evidencia de certeza <b>muy baja</b>
Se sugiere usar <b>antimoniales pentavalentes</b> en pacientes adultos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por <i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. amazonensis</i> , <i>L. peruviana</i> y <i>L. mexicana</i> .	<b>Recomendación condicional</b> , evidencia de certeza <b>moderada a baja</b>

Leishmaniasis mucosa/mucocutánea	
Recomendaciones	Fuerza de la recomendación y evidencia
Se recomienda usar la <b>miltefosina</b> en pacientes pediátricos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea causada por <i>L. panamensis</i> , <i>L. guyanensis</i> y <i>L. braziliensis</i> .	<b>Recomendación fuerte</b> , evidencia de certeza <b>baja</b>
Se sugiere usar la <b>paromomicina</b> en pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea causada por <i>L. panamensis</i> , <i>L. braziliensis</i> y <i>L. mexicana</i> .	<b>Recomendación condicional</b> , evidencia de certeza <b>baja</b>
Se sugiere usar <b>antimoniales pentavalentes</b> para tratar a pacientes pediátricos con diagnóstico de leishmaniasis cutánea cuando no se disponga de otra alternativa.	<b>Recomendación condicional</b> , evidencia de certeza <b>baja</b>

Leishmaniasis mucosa/mucocutánea	
Recomendaciones	Fuerza de la recomendación y evidencia
Se recomienda usar <b>antimoniales pentavalentes con o sin pentoxifilina oral</b> para tratar a los pacientes con leishmaniasis mucosa o mucocutánea.	<b>Recomendación fuerte</b> , evidencia de certeza <b>baja y muy baja</b>

Fuente: Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Washington, D.C.; 2022. Organización Panamericana de la Salud. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275325032>

## CUADRO 2 - Recomendaciones para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en las Américas, segundo la fuerza de recomendación y evidencia.

Leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes	
Recomendaciones	Fuerza de la recomendación y evidencia
Se recomienda usar <b>anfotericina B liposomal</b> para tratar la leishmaniasis visceral en pacientes pediátricos y adultos inmunocompetentes.	<b>Recomendación fuerte</b> , evidencia de certeza <b>baja</b>
Se sugiere administrar <b>antimoniales pentavalentes u otras formulaciones de anfotericina B</b> para tratar la leishmaniasis visceral en pacientes pediátricos y adultos inmunocompetentes.	<b>Recomendación condicional</b> , evidencia de certeza <b>baja</b>
No se recomienda usar <b>miltefosina</b> para tratar la leishmaniasis visceral en pacientes pediátricos y adultos.	<b>Recomendación fuerte en contra</b> , evidencia de certeza <b>muy baja</b>

Leishmaniasis visceral en pacientes inmunodeprimidos	
Recomendaciones	Fuerza de la recomendación y evidencia
Se recomienda usar la <b>anfotericina B liposomal</b> para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.	<b>Recomendación fuerte</b> , evidencia de certeza <b>muy baja</b>
Se recomienda usar el <b>complejo lipídico de anfotericina B o el desoxicolato de anfotericina B</b> cuando no se disponga de anfotericina B liposomal para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.	<b>Recomendación fuerte</b> , evidencia de certeza <b>muy baja</b>
No se recomienda utilizar <b>antimoniales pentavalentes</b> para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral.	<b>Recomendación fuerte en contra</b> , evidencia de certeza <b>muy baja</b>

Profilaxis secundaria de la leishmaniasis visceral en pacientes inmunodeprimidos	
Recomendaciones	Fuerza de la recomendación y evidencia
Para la profilaxis secundaria en pacientes con leishmaniasis visceral e infección concomitante por el VIH, se recomienda administrar <b>anfotericina B liposomal</b> tras el primer episodio de leishmaniasis visceral a todos los pacientes con una cifra de linfocitos T CD4 inferior a 350 por mm <sup>3</sup> .	<b>Recomendación fuerte</b> , evidencia de certeza <b>muy baja</b>

Fuente: Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Washington, D.C.; 2022. Organización Panamericana de la Salud. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275325032>





Los Ministerios de Salud, a través de sus respectivas áreas técnicas y con el apoyo de expertos locales, deberán evaluar las recomendaciones en el contexto nacional y verificar la posibilidad de incorporar, garantizar y ampliar el acceso de los pacientes al tratamiento con el uso de alternativas terapéuticas más seguras y de menor duración. Por lo tanto, es necesario considerar los aspectos culturales relacionados con la aceptación de nuevas modalidades terapéuticas, la disponibilidad en la región, los costos y condiciones de operación para garantizar la distribución y uso eficiente.

Además, como estrategia para difundir estas recomendaciones y con el objetivo de fortalecer los conocimientos específicos de los profesionales de la salud, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estará presentando una

nueva versión del Curso a Distancia de Leishmaniasis en las Américas: Diagnóstico y Tratamiento – LC/LM y LV – de forma gratuita en el Campus Virtual de Salud Pública.

Actualmente, el Fondo Estratégico (FE) de la OPS tiene incorporados todos los medicamentos recomendados para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas, a excepción de paramomicina crema, que no está disponible para comercialización. Para la adquisición de los medicamentos, el FE realiza junto a los países una planificación anual previa, verifica la adhesión y consolida las cantidades necesarias para atender las demandas nacionales, lo que resulta en la reducción del costo y en su disponibilidad para atender a las necesidades de la región. En los últimos dos años, discusiones a nivel global vienen siendo coordinadas por la OMS

para garantizar junto a los proveedores precios subsidiados y cantidades suficientes para atender a los países endémicos.

A pesar de los avances ya obtenidos por varios países en la incorporación y disponibilidad de más de una opción de medicamentos, mucho se debe hacer para que otras alternativas estén disponibles y descentralizadas. Además, hay muchos desafíos para implementar esas recomendaciones, una vez que gestores nacionales y subnacionales enfrentan una falta de recursos financieros, lo que impide la adquisición y sostenibilidad de los insumos necesarios tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Otros retos están en la incapacidad o el largo tiempo de producción, así como retrasos en la distribución de los medicamentos, visto que la mayoría de los proveedores son exclusivos. •



## ESTUDIO PROSPECTIVO DE EVALUACIÓN DE LAS INTERVENCIONES LOCALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA NO COMPLICADA

ANA NILCE SILVEIRA MAIA-ELKHOURY, SAMANTHA YURI OSHIRO VALADAS-ROCHA, Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud (CDE-VT), Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), Brasil

JOELLE RODE, DNDi

ELISA CUPOLILLO, LILIAN MOTTA CANTANHÊDE, Laboratório de Pesquisa em Leishmanioses, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil



El uso intralesional de antimoniales (AM-IL) y termoterapia (TT) para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (LC) son opciones que han sido ampliamente exploradas, recomendadas por la OMS e indicadas regionalmente por la OPS desde 2013 como alternativa terapéutica en situaciones especiales. Las nuevas directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en las Américas publicadas por la OPS/OMS en 2022<sup>1</sup> consolidan y amplían el uso de las intervenciones locales, que pasan a ser de recomendación fuerte para el tratamiento con AM-IL y recomendación condicional para la TT a los pacientes con LC localizada, con un máximo de tres lesiones de hasta 3 cm en su mayor diámetro.

Con una eficacia similar a los antimoniales sistémicos, las terapias locales presentan ventajas, como un mejor perfil de seguridad, una utilización más fácil a nivel de atención primaria y en áreas remotas, y han mostrado ser costo efectivas. Algunos de los países de la región ya incluyen los tratamientos locales en sus guías terapéuticas, las están revisando para incluirlos o empezaron a utilizarlos en la rutina de los servicios de salud.

En este contexto, la OPS, en colaboración con los Ministerios/Secretarías de Salud de los respectivos países, la DNDi y Fiocruz-IOC, propone conducir un estudio de cohorte prospectivo para evaluar la respuesta clínica y tolerabilidad

del tratamiento con TT o AM-IL en México, Panamá y Costa Rica.

El estudio será realizado en algunos servicios de atención de LC identificados por los Ministerios de Salud en estos países y registrará por un periodo de 12 meses pacientes con edad  $\geq 12$  años que cumplan con los criterios de elegibilidad definidos en el protocolo y que hayan firmado un consentimiento informado.

A los participantes se les ofrecerá tratamiento con AM-IL (cinco aplicaciones con intervalo promedio de cinco días) o TT (una sola sesión), teniendo en cuenta el protocolo de cada servicio de salud, la disponibilidad local de las intervenciones y las condiciones que mejor favorecen a los participantes. Su seguimiento será hecho hasta seis meses después del inicio del tratamiento, de acuerdo con la rutina de acompañamiento de los servicios. Se evaluará la respuesta clínica tres meses des-

pues del inicio del tratamiento, con base en el porcentaje de reepitelización / aplanamiento de las lesiones, conforme la metodología descrita en Olliaro *et al.*, 2013<sup>2</sup>.

El Laboratório de Pesquisas em Leishmaniose del Instituto Oswaldo Cruz realizará aún la identificación de especie de *Leishmania*, la cuantificación de la carga parasitaria en las lesiones antes del tratamiento y durante los periodos de evaluación (tres y seis meses) caso las lesiones continúen activas, y la detección de *Leishmania* RNA Virus por PCR.

Con este proyecto, se espera contribuir para un mejor manejo de los pacientes afectados por LC, ampliando la adopción de terapias locales para la LC no complicada en la rutina de los servicios y contribuyendo a la disminución de la morbimortalidad de esta enfermedad y de los costos para los servicios de salud pública de los respectivos países. •



<sup>1</sup>Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Washington, D.C.; 2022. Organização Pan-americana da Saúde Licença CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275325032>

<sup>2</sup>Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of Clinical Trials Aimed at Assessing Interventions for Cutaneous Leishmaniasis. *Ozcel MA, editor. PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Mar 21;7(3):e2130





## TRATAMIENTOS LOCALES PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN ETIOPÍA: DE LA INVESTIGACIÓN AL ACCESO

ENDALAMAW GADISA, Armauer Hansen Research Institute, Adís Abeba, Etiopía

JAVIER MORENO, ISC III, Madrid, España

MARINA BONI, DNDi



*L. tropica* y *L. major* son las especies predominantes que causan leishmaniasis cutánea (LC) en el Viejo Mundo; sin embargo, en Etiopía hay una especie única: *L. aethiopica*. La carga de LC en Etiopía se estima en 20.000 a 40.000 nuevos casos por año<sup>1</sup>, afectando de manera desproporcionada a niños, adolescentes y adultos jóvenes. Más de 30 millones de etiopes viven en riesgo de contraer LC. Las manifestaciones clínicas de la LC causadas por *L. aethiopica* son peculiarmente pleiotrópicas; la forma localizada (LCL) es la manifestación más frecuente, ocurriendo en más del 85% de los casos<sup>2</sup>, presentándose principalmente como una sola lesión en la cara. Otras formas incluyen la forma cutánea difusa y la forma mucosa. La LCL en Etiopía tiene un enorme peso psicológico y económico para la comunidad afectada debido a su manifestación predominante en partes del cuerpo estéticamente significativas en segmentos de la sociedad que son económica y socialmente activos y/o niños en edad escolar.

Las opciones locales incluyen crioterapia, inyección intralesional de estibogluconato de sodio (IL-SSG) y termoterapia (TT), que son recomendadas por la Organización Mundial de la Salud y se han utilizado extensamente para el tratamiento de LC no complicada. En Etiopía, la IL-SSG administrada una vez por semana durante un máximo de seis semanas constituye el tratamiento estándar. Las directrices nacionales etiopes también incluyen crioterapia y TT. Sin embargo, no hay pruebas sólidas

que respalden la recomendación de las intervenciones locales propuestas para *L. aethiopica*. Dada la falta de evidencias locales, principalmente respecto al uso de TT, el Armauer Hansen Research Institute (AHRI), en asociación con la DNDi y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), de Madrid, España, en coordinación con el Programa Nacional de Control de la Leishmaniasis del Ministerio de Salud de Etiopía, llevará a cabo un ensayo clínico de Fase II/III integrado, multicéntrico, aleatorizado y abierto para determinar la seguridad y eficacia del uso de TT en comparación con IL-SSG en casos de LCL no complicados en cuatro centros seleccionados en Etiopía. Este estudio forma parte de la financiación EDCTP RIA2020S, "African Leishmaniasis: from Clinical Research to Access" ("Leishmaniasis africana: de la investigación clínica al acceso", *LeishAccess Consortium*; RIA2020S-3301)".

Se inscribirán en el ensayo un total de 326 participantes masculinos y femeninos con edades  $\geq 18$  y  $\leq 60$  años que cumplan con los criterios de elegibilidad definidos en el protocolo y de los que se haya obtenido un formulario de consentimiento informado. Los participantes serán aleatorizados para recibir:

- IL-SSG: 4 inyecciones intralesionales semanales en los días 1, 7, 14 y 21. Los pacientes que presenten menos del 50% de reepitelización o aplanamiento de la(s) lesión(es) en el día 28 recibirán dos inyecciones semanales adicionales de IL-SSG.

- Termoterapia: una sesión, a 50°C en aplicaciones de 30 segundos.

La curación inicial (en el día 90), la respuesta tardía (día 105) y la curación final (en el día 180) se evaluarán en función del porcentaje de reepitelización de la(s) úlcera(s) (para lesiones ulceradas) o aplanamiento y/o ausencia de signos de induración de la(s) lesión(es) (para lesiones no ulceradas) en comparación con el día 1.

Como objetivos secundarios, este estudio también realizará una caracterización molecular y un análisis filogenético en muestras aisladas de *Leishmania*, que se realizarán en el ISCIII, y evaluará la calidad de vida y las cicatrices de LC con base, respectivamente, en el cuestionario *Dermatology Life Quality Index* ("Índice de calidad de vida de dermatología") y la *Vancouver Scar Scale* ("Escala de cicatrización de Vancouver"), combinadas con la *Patient and Observer Scar Assessment Scale* ("Escala de evaluación de cicatrices de pacientes y observadores"). El objetivo final es presentar evidencias al Ministerio de Salud sobre la seguridad y eficacia de TT para el tratamiento de LC causada por *L. aethiopica* y, si los resultados son positivos, promover su adopción de manera rutinaria.

El estudio ya ha sido aprobado por los Comités de Ética de AHRI e ISCIII y por el Comité de Ética Nacional, y se espera comenzar el reclutamiento en el tercer trimestre de 2022.

### Referencias

- <sup>1</sup>Alvar J, Velaz ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, den Boer M: Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS one* 2012, 7(5):e35671.
- <sup>2</sup>Lemma A, Foster WA, Gemetchu T, Preston PM, Bryceson A, Minter DM: Studies on leishmaniasis in Ethiopia. I. Preliminary investigations into the epidemiology of cutaneous leishmaniasis in the highlands. *Annals of tropical medicine and parasitology* 1969, 63(4):455-472.



## EL PRIMER ESTUDIO EN HUMANOS CON CPG ODN D35, UN AGONISTA DEL RECEPTOR TIPO TOLL 9, DEMUESTRA SU SEGURIDAD Y EFECTO INMUNOLÓGICO EN VOLUNTARIOS SANOS

BYRON ARANA, DNDi



Los receptores tipo Toll (TLR), que reconocen componentes microbianos conservados, activan las células del sistema inmune innato para limitar la propagación temprana de patógenos, promoviendo a la vez el desarrollo de inmunidad específica a determinados antígenos. El CpG ODN D35 es un CpG ODN de clase A agonista de TLR9 desarrollado específicamente para mejorar el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (LC). Es una molécula de ADN sintético corta y monocatenaria que contiene motivos de dinucleótidos de citosina-guanina (CG) no metilados que pueden ser detectados por TLR9 en células dendríticas plasmocitoides (CDp) en humanos. En modelos animales, estimula la maduración y activación de CDp y la producción de citoquinas proinflamatorias, como *IFN- $\alpha$*  y *IFN- $\gamma$* , que son necesarias para el control de la infección por *Leishmania*. El CpG ODN D35 tiene poco o ningún efecto sobre las células B y no estimula

las respuestas de tipo Th2 asociadas con otras clases de CpG ODN.

Un estudio clínico de Fase I, el primero en humanos, investigó la seguridad, la farmacocinética y los efectos inmunitarios de una dosis única ascendente de CpG ODN D35 administrada por vía subcutánea en sujetos masculinos sanos entre 18 y 50 años. El estudio consistió en 3 cohortes (7,5, 22,5 y 67,6 mg) de 8 sujetos masculinos aleatorizados para recibir una dosis única de CpG ODN D35 (6 sujetos) o placebo (2 sujetos).

En general, se constató que el CpG ODN D35 es bien tolerado y seguro, con un número limitado de reacciones en el lugar de la inyección, principalmente enrojecimiento y sensibilidad, clasificadas como leves o moderadas y todas autolimitadas. Se observó un patrón consistente de alteraciones hematológicas dependientes de la dosis (disminución de leucocitos en los días 4 a

7, leve disminución de neutrófilos y disminución moderada de basófilos en los días 4 a 7, disminución de linfocitos en el día 2, leve aumento de monocitos en el día 4). Todas las alteraciones fueron transitorias y no clínicamente significativas. Se observó un aumento dependiente de la dosis de las concentraciones de CXCL10 en plasma sin aumentos en los valores de TNF $\alpha$  o IL-6.

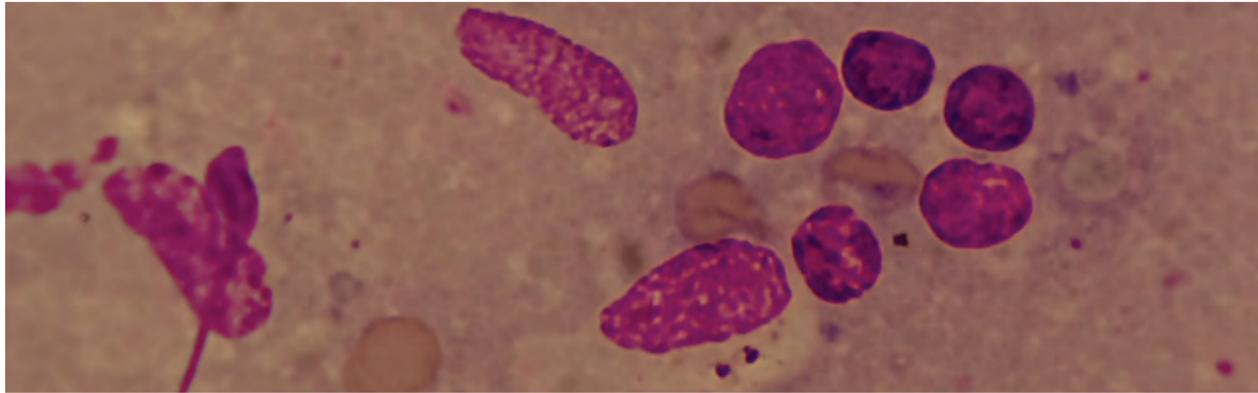
Dados los buenos resultados de este primer estudio en voluntarios sanos, se está planificando un estudio de dosis múltiple ascendente en pacientes del Nuevo Mundo con lesiones de LC. Será un estudio de Fase Ib, de un solo centro, aleatorizado, abierto, que evaluará dosis múltiples ascendentes de CpG ODN D35 administradas por vía subcutánea en sujetos masculinos y femeninos de 18 a 50 años con leishmaniasis cutánea no complicada. La expectativa actual es que comience en el último trimestre de 2022. •





## PANORAMA ACTUAL Y PERSPECTIVAS PARA EL DESARROLLO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

GLÁUCIA COTA, DANIEL AVELAR y MARIANA FREIRE,  
Instituto René Rachou – Fiocruz Minas, Brasil



El diagnóstico de laboratorio sigue siendo uno de los principales desafíos para el control de la leishmaniasis cutánea y mucosa, enfermedades aún prevalentes en países tropicales de varios continentes, con un amplio rango de manifestaciones clínicas y tratamientos potencialmente tóxicos. Los métodos parasitológicos basados en la detección directa de formas amastigotes o en el cultivo de formas promastigotes, aunque sean altamente específicos, tienen una sensibilidad limitada. Los métodos moleculares tradicionales, por otro lado, son reconocidos por su alta precisión, pero también por su complejidad y alto costo, factores que dificultan su uso. Otro factor limitante del diagnóstico es la toma de muestras biológicas mediante procedimientos invasivos, como las biopsias y el aspirado subcutáneo de la lesión, que exigen profesionales especializados, además de implicar el riesgo de sangrado, infección y dolor para los pacientes. Debido a estos obstáculos, el desarrollo de técnicas de ejecución sencilla, de alto rendimiento y que se puedan realizar a partir de muestras recolectadas de forma mínimamente invasiva se entiende como la prioridad en el caso de leishmaniasis con afectación cutánea y mucosa, como estrategia para brindar acceso al diagnóstico y acortar el tiempo de tratamiento, reduciendo el riesgo y la morbilidad para los pacientes.

Para orientar el desarrollo de estrategias diagnósticas que se puedan utilizar en todos los niveles del sistema de salud, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un conjunto de parámetros mínimos necesarios para la prueba óptima, centrados en la accesibilidad, el alto rendimiento, la simplicidad de uso y la velocidad de los resultados (Mabey *et al.*, 2004). Posteriormente se incorporaron criterios adicionales relacionados con la conectividad en tiempo real y la facilidad de recolección de muestras, formando el acrónimo REASSURED (Land *et al.*, 2019). A su vez, la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) propuso recientemente, a partir de una discusión con especialistas, el “perfil objetivo del producto” para una prueba diagnóstica *point-of-care* para la leishmaniasis dérmica, habiendo definido un mínimo de 95% de sensibilidad y 90% de especificidad (Cruz *et al.*, 2019)

La búsqueda de una prueba que reúna propiedades mínimas puede sacar provecho de cambios significativos en el actual enfoque de la enfermedad, pero exigirá inversiones sustanciales, tanto materiales como humanas, para identificar y validar nuevas herramientas de diagnóstico. Considerando el estado actual de las evidencias, los métodos basados en la amplificación isotérmica del ADN o los

métodos inmunológicos rápidos, asociados con tomas mínimamente invasivas, asoman como las estrategias más prometedoras para un diagnóstico óptimo. La toma de muestras clínicas de forma mínimamente invasiva, ya sea a través de hisopo, cepillo citológico o papel de filtro, se ha consolidado como una alternativa viable en lugar de la biopsia de la lesión. Hay indicios de que la concentración de *Leishmania* puede incluso ser mayor cuando se obtiene mediante estas técnicas, en comparación con las técnicas invasivas convencionales (Suárez., 2015; Sevilla-Santos *et al.*, 2019), lo que puede estar relacionado con la mayor carga parasitaria en las capas superiores de la dermis y la mayor representatividad del material recolectado, debido a una mayor extensión de la lesión en la toma. Las principales ventajas son la posibilidad de diagnóstico en regiones remotas con mínima infraestructura y ejecutado por profesionales de nivel medio con alguna capacitación, así como el riesgo más bajo de complicación para los pacientes y posiblemente con un costo más bajo también. Cuando los abordajes mínimamente invasivos se asociaron a técnicas moleculares que utilizan blancos específicos para el diagnóstico de la leishmaniasis, se ha obtenido un rendimiento satisfactorio (Daoui *et al.*, 2020). A través de la reacción en cadena de la polime-

rasa (PCR), utilizando kDNA como blanco, las muestras obtenidas mediante hisopo y biopsia presentaron una sensibilidad similar para el diagnóstico de pacientes con la forma cutánea o mucosa, de alrededor de un 93% (Faria *et al.*, 2022; Boni *et al.*, 2017; Gomes *et al.*, 2017). *et al.*, 2017; Gomes *et al.*, 2017).

Entre las técnicas de amplificación isotérmica, la LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*) es la más difundida. Además de la alta especificidad, garantizada por el conjunto de “primers” utilizados, sus ventajas también están relacionadas con la accesibilidad y simplicidad de ejecución y lectura a través de la visualización de los subproductos de la reacción. Datos recopilados recientemente en una revisión sistemática de la literatura revelan una sensibilidad que oscila entre el 80 y el 99% y una especificidad entre el 91 y el 98% (Erber *et al.*, 2022). Aunque los métodos moleculares de amplificación isotérmica no cumplan con todos los requisitos para una verdadera prueba diagnóstica “*point-of-care*” debido al paso de extracción de ADN,

la simplicidad de la ejecución y la limitada infraestructura necesaria hacen que su implementación sea factible incluso en lugares carentes de recursos. Ahora es necesario promover estudios multicéntricos que evalúen la LAMP en condiciones reales de uso y con diferentes blancos en busca de una estandarización.

Las técnicas inmunológicas en diferentes plataformas acopladas a un sistema de lectura rápida también se consideran candidatos importantes para una prueba “*point-of-care*”, especialmente las basadas en la detección de antígenos específicos de cada especie, con resultados iniciales prometedores (Freire *et al.*, 2021). Una de las pocas pruebas comerciales disponibles para el diagnóstico de la forma cutánea es CL Detect™ (InBios International Inc., Seattle, WA, EUA), prueba inmunocromatográfica rápida que detecta un antígeno de *Leishmania* a partir de una muestra obtenida mediante biopsia o cepillo citológico de la lesión ulcerada con hasta cuatro meses de evolución. Los estudios de validación muestran un rendimiento

superior al 60% en regiones con predominio de *L. major* o *L. tropica* (Bennis *et al.*, 2018; Vink *et al.*, 2018). Sin embargo, para otras regiones endémicas, se ha descrito una sensibilidad mucho menor, de alrededor del 30%, (De Silva *et al.*, 2017; Schallig *et al.*, 2019; van Henten *et al.*, 2022).

En resumen, a pesar de los prometedores datos iniciales y algunas definiciones de rendimiento ya acordadas como necesarias, es innegable el largo camino que falta recorrer hacia la prueba ideal, especialmente para una enfermedad con distribución mundial y tanta diversidad de especies y manifestaciones. Desarrollar y validar nuevas herramientas diagnósticas orientadas por los objetivos ahora definidos deben considerarse la prioridad actual para la investigación en leishmaniasis. El compromiso de la comunidad científica y de los agentes de financiación de investigaciones con una agenda estratégica común es indispensable para la transformación efectiva del escenario diagnóstico de la leishmaniasis con implicación dérmica. •

### Referencias

- BENNIS, Issam *et al.* Accuracy of a rapid diagnostic test based on antigen detection for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis in patients with suggestive skin lesions in Morocco. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 99, n. 3, p. 716, 2018.
- BONI, Sara Macente *et al.* Efficiency of noninvasive sampling methods (swab) together with Polymerase Chain Reaction (PCR) for diagnosing American Tegumentary Leishmaniasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 59, 2017.
- CRUZ, Israel *et al.* Target Product Profile for a point-of-care diagnostic test for dermal leishmaniasis. *Parasite Epidemiology and Control*, v. 5, p. e00103, 2019.
- DE FARIA, Verônica Cardoso Santos *et al.* Impact assessment of different DNA extraction methods for non-invasive molecular diagnosis of tegumentary leishmaniasis. *Acta Tropica*, v. 227, p. 106275, 2022.
- DE SILVA, Gayani *et al.* Efficacy of a new rapid diagnostic test kit to diagnose Sri Lankan cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania donovani*. *PLoS One*, v. 12, n. 11, p. e0187024, 2017.
- ERBER, Astrid Christine *et al.* Diagnosis of visceral and cutaneous leishmaniasis using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) protocols: a systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors*, v. 15, n. 1, p. 1-16, 2022.
- FREIRE, Mariana Lourenço *et al.* Potential antigenic targets used in immunological tests for diagnosis of tegumentary leishmaniasis: A systematic review. *PLoS one*, v. 16, n. 5, p. e0251956, 2021.
- GOMES, Ciro Martins *et al.* Field validation of SYBR green-and TaqMan-based real-time PCR using biopsy and swab samples to diagnose american tegumentary leishmaniasis in an area where *Leishmania (Viannia) braziliensis* is endemic. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 55, n. 2, p. 526-534, 2017.
- LAND, Kevin J. *et al.* REASSURED diagnostics to inform disease control strategies, strengthen health systems and improve patient outcomes. *Nature Microbiology*, v. 4, n. 1, p. 46-54, 2019.
- MABEY, David *et al.* Diagnostics for the developing world. *Nature Reviews Microbiology*, v. 2, n. 3, p. 231-240, 2004.
- SCHALLIG, Henk DFH *et al.* Evaluation of point of care tests for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Suriname. *BMC Infectious Diseases*, v. 19, n. 1, p. 1-6, 2019.
- SEVILHA-SANTOS, L. *et al.* Accuracy of qPCR for quantifying *Leishmania* kDNA in different skin layers of patients with American tegumentary leishmaniasis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 25, n. 2, p. 242-247, 2019.
- SUÁREZ, Milagros *et al.* Quantification of *Leishmania (Viannia) kinetoplast DNA* in ulcers of cutaneous leishmaniasis reveals inter-site and inter-sampling variability in parasite load. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 9, n. 7, p. e0003936, 2015.
- VAN HENTEN, Saskia *et al.* Evaluation of the CL Detect Rapid Test in Ethiopian patients suspected for Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 16, n. 1, p. e0010143, 2022.
- VINK, Martijn MT *et al.* Evaluation of point-of-care tests for cutaneous leishmaniasis diagnosis in Kabul, Afghanistan. *EBioMedicine*, v. 37, p. 453-460, 2018.





## TRATAMIENTOS PEDIÁTRICOS: UNA NECESIDAD DESATENDIDA

LLANOS-CUENTAS ALEJANDRO, Unidad de Leishmaniasis y Malaria, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia

VALENCIA BRAULIO MARK, Viral and Immunology System Program, Kirby Institute, The University of New South Wales



La leishmaniasis tegumentaria (LT) es una enfermedad transmitida por vectores y causada por parásitos del género *Leishmania*. Esta enfermedad tiene un pleomórfico comportamiento clínico que varía desde formas que se autolimitan hasta manifestaciones crónicas y severas, tanto cutáneas como mucosas. La complejidad de LT en el humano depende de (i) la diversidad de la respuesta inmune, influenciada por factores genéticos y adquiridos; (ii) la especie de *Leishmania* infectante (más de 18 especies afectan al humano), que estimula o evade la inmunidad del huésped; y (iii) condiciones ambientales que afectan la exposición del humano al patógeno, pero también modulan su respuesta inmune.

Este espectro de manifestaciones clínicas también se ve afectado por otros factores, como condiciones inmunosupresoras congénitas o adquiridas, la edad en la que ocurre la infección o la coexistencia de comorbilidades transmisibles y no transmisibles. En cuanto

a la edad, se sabe que afecta múltiples aspectos, incluyendo las manifestaciones clínicas, la respuesta terapéutica y el riesgo de progresión a la leishmaniasis mucocutánea (LM). En diversas infecciones se ha evidenciado una mayor propensión a la severidad en infantes o pre-escolares. Esto se debería a la inmadurez del sistema inmunitario innato y adaptativo, que adquiere memoria y se fortalece a medida que se incrementa la edad y posteriormente entra en declive en la vejez. La senescencia inmunológica que afecta los niveles de IL-2, IFN- $\gamma$  y las cuentas de linfocitos T y B, además de la acumulación excesiva de células T regulatorias, podría extrapolarse para entender los mecanismos inmunológicos ocurridos en el otro extremo etario; sin embargo, la carencia de verificación de estos supuestos demuestra el limitado conocimiento de la patobiología de la LT en población pediátrica.

La falla terapéutica de los antimonials pentavalentes ( $Sb^{5+}$ ) en la población pediátrica fluctúa entre 40-70%, siendo el

grupo de personas < 5 años el que tiene tres veces más riesgo de falla terapéutica. La miltefosina ha mostrado ser una alternativa efectiva en niños, aunque con serias limitaciones en su accesibilidad debido al elevado costo y la ausencia de formulaciones pediátricas. El desoxicolato de anfotericina y otras formulaciones se usan esencialmente como terapia de segunda línea, con la limitante adicional de que requieren largos periodos de hospitalización para su administración segura, aunque con efectos adversos menos severos y frecuentes a los reportados (50 a 70% menos) en adultos. Se ha evidenciado que la diferencia en la respuesta terapéutica entre adultos y niños podría deberse a una menor biodisponibilidad de  $Sb^{5+}$  y miltefosina, en consecuencia del acelerado metabolismo farmacológico en la población pediátrica. Esta exposición insuficiente podría revertirse usando esquemas de administración alométrica (según peso y talla, así como el estado nutricional) de fármacos.

Considerando que más del 50% de los afectados por la LT en áreas endémicas son niños, resulta necesario priorizar diversos aspectos del diagnóstico y manejo de la población pediátrica. Como se pudo evidenciar en los aspectos terapéuticos, los estudios clínicos en este grupo etario son escasos por varias razones: (i) por ser los niños un grupo protegido en los estudios clínicos, hay un exceso de celo de la reglamentación ética, que paradójicamente limita explorar alternativas diagnósticas y terapéuticas en este grupo etario; (ii) la falta de apoyo de la industria farmacéutica o de las instituciones financiadoras a la investigación en leishmaniasis; (iii) la naturaleza desatendida de la leishmaniasis que circunscribe su endemicidad a poblaciones de bajos recursos y pobre acceso a la atención de salud. •



## PAROMOMICINA EN GEL PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA: LOS DESAFÍOS EN EL DESARROLLO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO POR INSTITUCIONES PÚBLICAS BRASILEÑAS

ANA RABELLO, Instituto René Rachou/Fiocruz

JORGE COSTA, vicepresidente de Producción e Innovación en Salud/Fiocruz



El esfuerzo para desarrollar la paromomicina en gel se debe a la urgente necesidad de ofrecer un tratamiento seguro, cómodo y efectivo a las casi 40.000 mil personas que cada año se enferman de leishmaniasis cutánea en las Américas (OPS, 2021). Aunque una formulación de paromomicina en crema para el tratamiento tópico de la leishmaniasis cutánea, desarrollada por el Walter Reed Military Medical Center, en los Estados Unidos, haya obtenido buenos resultados en un estudio clínico de fase III (Sosa *et al.* 2019), el producto no está disponible para las poblaciones afectadas por la enfermedad en las Américas.

El desarrollo de la formulación en gel del sulfato de paromomicina comenzó en la década de 2000 en la Facultad de Farmacia de la UFMG. En vista de los resultados de los estudios experimentales (Gonçalves *et al.*, 2005), la Fiocruz y la UFMG iniciaron los trámites para firmar un contrato de suministro de tecnología para la producción industrial de esta formulación por parte de Farmanguinhos/Fiocruz, con la participación de las unidades de gestión tecnológica CTIT/UFMG y GESTEC y del Programa de Desarrollo Tecnológico de Insumos para la Salud – PDTIS/Fiocruz. El ajuste de los entendimientos jurídicos de la Procuraduría Federal de la UFMG y

de la Fiocruz, particularmente en lo que respecta a la cláusula de comercialización, planteó el primer desafío del camino de desarrollo. Después de seis años de discusiones, la solución encontrada fue incluir este tema en el momento oportuno de una posible alianza con el sector privado.

El segundo gran desafío fue técnico. La formulación en gel de la paromomicina tiene características hidrofílicas, lo que garantiza una mayor permeabilidad en piel, pero, por otro lado, le otorga menos estabilidad fisicoquímica. Como consecuencia, fue necesario contar con la dedicación del equipo de I+D de Farmanguinhos/Fiocruz, que desarrolló ocho nuevas presentaciones, todas evaluadas en los modelos animales de IRR/Fiocruz. Además, fue necesario desarrollar y validar una metodología analítica para acompañar el estudio de estabilidad de las formulaciones propuestas. Todo este esfuerzo se tradujo en inversión, errores y aciertos a lo largo de casi dos años.

En paralelo, se realizaron ensayos biológicos *in vivo* para evaluar las formulaciones alternativas y las mejores combinaciones entre la formulación tópica de paromomicina en gel y el menos agresivo tratamiento sistémico. Según los criterios de estabilidad, seguridad y de eficacia preclínica, el producto de prueba seleccionado fue la formulación extemporánea de la paromomicina al 10% en gel. Es decir, los componentes sólidos de la paromomicina en gel se envasan en sobres y el gel se reconstituye en agua en el momento de entregarlo al paciente.





El análisis de la actividad biológica en hámsteres infectados con *Leishmania Viannia brasiliensis* usando un lote experimental de paromomicina en gel mostró una mayor eficacia clínica cuando el medicamento, aplicado dos veces al día durante 30 días, se combinó con una infiltración intralesional única de antimonio de meglumina en el primer día de tratamiento. El esquema combinado resultó en una reducción del 100% del tamaño de las lesiones, un porcentaje significativamente mayor que el observado en los grupos tratados con monoterapia (Alves L. L., 2018).

Debido al cambio en la presentación del producto, surge el tercer gran desafío. Farmanguinhos cuenta con un área certificada por la Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA para la producción de semisólidos, pero no para la producción de gel extemporáneo. Tras una extensa prospección de industrias farmacéuticas para externalizar la producción de lotes piloto, el laboratorio farmacéutico Eurofarma expresó interés en colaborar con Fiocruz. Debido a las exigencias legales, Eurofarma tuvo que atender una Convocatoria Pública y también una Convocatoria de la Fundação de Apoio a Pesquisa da Fiocruz - Fiotec, ejecutora de los recursos del Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social - BNDES y del Programa Inova de Fiocruz. A la fecha, estamos a la espera de la firma del contrato de servicio, cuando Farmanguinhos podrá coordinar los procedimientos para la producción de los lotes piloto y el cumplimiento de todos los requisitos reglamentarios.

El cuarto gran desafío es la financiación. Aquí es importante destacar la importancia de instituciones estatales fuertes, en sintonía e independientes. Este es un pro-

ducto financiado por inversiones públicas. En 2016, parte de los gastos financieros con el desarrollo de la formulación y los recursos para llevar a cabo el ensayo clínico fueron asegurados por un largo proceso de selección por parte del Programa FUNTEC, del BNDES, con recomendación del Ministério da Saúde (Contrato de Concesión de Colaboración Financiera No Reembolsable No. 15.2.0473.1). Una característica de este tipo de concesión es la exigencia de una contrapartida financiera de al menos un 10%, que provendría de Farmanguinhos, que enfrentó severas restricciones financieras en los años siguientes. La Presidencia de la Fiocruz, a través de recursos directos y con recursos del Programa Inova, se hizo cargo de los costos contractuales. Hay una inversión directa continua de Farmanguinhos y de IRR/Fiocruz en insumos, equipos y personal.

El quinto gran desafío se refiere a la disponibilidad del Insumo Farmacéutico Activo - IFA. Aun con nuestros mejores esfuerzos, identificamos solo un proveedor de paromomicina con certificado de producción en buenas prácticas de fabricación: la empresa Olon, de Italia. En estos años de proyecto, con la subida del euro en 2020/2021, el costo del IFA se duplicó y fue necesario aportar recursos adicionales y prorrogar el proyecto algunos meses más, también por el retraso en la producción provocado por la pandemia de COVID-19.

Una vez definida la formulación, los equipos clínicos de IRR/Fiocruz y la Plataforma de Investigación Clínica/Fiocruz definieron el estudio multicéntrico de fase III, abierto, aleatorizado y controlado, para evaluar la no inferioridad de eficacia y seguridad de la formulación en gel extemporáneo de paro-

momicina para uso tópico en pacientes adultos y adolescentes con leishmaniasis cutánea. Brazo 1: gel de paromomicina al 10%, uso tópico, dos veces al día durante 30 días, en combinación con una única aplicación de infiltración intralesional de antimonio de meglumina en el primer día de tratamiento. Brazo 2: tres infiltraciones intralesionales de antimonio de meglumina con un intervalo de 15 días (tratamiento recomendado por el Ministerio de la Salud). El estudio se llevará a cabo en tres centros de investigación: IRR/Fiocruz, el Hospital Presidente Vargas de São Luís do Maranhão y el Hospital Universitario Clemente de Faria de la Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes). El proyecto fue aprobado por el Sistema CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde CAAE: 35331720.8.0000.5091 y registrado en la Plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - REBEC: RBR-4ypn69.

En diciembre de 2020, Farmanguinhos presentó la petición electrónica para la aprobación del Dossier de Desarrollo Clínico de Medicamentos - DDCM a la ANVISA. Se hicieron dos solicitudes de aclaración e información adicional, que se contestaron a tiempo. Todavía no hay una respuesta definitiva de la ANVISA. La complejidad de los formularios y los tiempos de respuesta de la ANVISA son el sexto gran desafío.

El trayecto del desarrollo de la paromomicina en gel para el tratamiento tópico de la leishmaniasis cutánea está pavimentado por instituciones públicas brasileñas que representan las fortalezas y debilidades de un país que busca autonomía y soberanía para su Complejo Industrial de la Salud. •

## Referencias

- Alves, L.L. Eficácia pré-clínica do tratamento tópico da leishmaniose cutânea com gel hidrofílico de paromomicina em combinação com leishmanicidas de uso sistêmico e local. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Instituto René Rachou. Minas Gerais, 2018
- Gonçalves, G. S. et al. Activity of a paromomycin hydrophilic formulation for topical treatment of infections by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Acta Trop., v. 93, n. 2, p. 161-167, 2005
- Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis: Informe Epidemiológico de las Américas [Internet]. Núm. 10, diciembre de 2021. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55344>
- Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, et al. Topical Paromomycin for New World Cutaneous leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(5):e0007253. 2 de mayo de 2019. doi:10.1371/journal.pntd.0007253

## CONSTRUCCIÓN DE UNA VÍA PARA EL DESARROLLO TRASLACIONAL DE MEDICAMENTOS ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

JADEL MÜLLER KRATZ, Gerente senior de descubrimiento - DNDi



La leishmaniasis cutánea (LC) es una enfermedad desatendida para la cual se necesitan urgentemente medicamentos nuevos, seguros y eficaces por vía oral. Desde hace más de 15 años, la DNDi participa activamente en la I+D en leishmaniasis y, junto con múltiples socios, ha formado una cartera sin precedentes de series de compuestos líderes (*leads*) en fase avanzada y candidatos preclínicos y clínicos que se originan en diferentes clases químicas, con distintos mecanismos de acción contra los parásitos *Leishmania*.

Esta prometedora cartera de nuevas entidades químicas (NEQ) se está desarrollando actualmente para la leishmaniasis visceral (LV), con el objetivo de identificar monoterapia(s) de corta duración y/o tratamientos combinados. La estrategia del programa de LC de la DNDi es aprovechar esta rica cartera y ampliar su desarrollo para identificar simultáneamente nuevos tratamientos orales para la LC y posibles combinaciones con inmunomoduladores. Este objetivo está fuertemente respaldado por los datos ya existentes y las investigaciones en curso, que demuestran claramente el potencial de reposicionar estos candidatos para la LC. Los datos incluyen robustos perfiles *in vitro* contra un panel de cepas que causan LC, estudios de prueba de concepto *in vivo* en modelos animales y el potencial de distribución en la piel obtenido para algunas de las NEQ<sup>1,2</sup>

## Referencias

- <sup>1</sup>Wijnant GJ, Croft SL, de la Flor R, Alavijeh M, Yardley V, Braillard S, Mowbray C, Van Bocxlaer K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole DNDI-0690 in Mouse Models of Cutaneous Leishmaniasis. Antimicrob Agents Chemother. 23 Ago 2019;63(9):e00829-19. doi: 10.1128/AAC.00829-19.
- <sup>2</sup>Van Bocxlaer K, Caridha D, Black C, Vesely B, Leed S, Sciotti RJ, Wijnant GJ, Yardley V, Braillard S, Mowbray CE, Ioset JR, Croft SL. Novel benzoxaborole, nitroimidazole and aminopyrazoles with activity against experimental cutaneous leishmaniasis. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. Dic 2019;11:129-138. doi: 10.1016/j.ijpddr.2019.02.002.

### DNDi

- Gestión del proyecto
- Descubrimiento y desarrollo de fármacos
- Experiencia con leishmaniasis cutánea

### University of York

- Modelo de eficacia en ratones con LC infectados por *L. major* bioluminiscentes
- PK y distribución de fármacos en la piel
- Concentración de fármacos libres en tiempo real a través de microdiálisis

### Netherlands Cancer Institute

- Bioanálisis
- Farmacología traslacional y cuantitativa
- Modelado y simulación de PKPD
- Modelos PKPD farmacocinéticos de base fisiológica

### Universidade Federal do Rio de Janeiro

- Biología parasitaria
- Transfección de *Leishmania in vitro*
- Modelo de eficacia en ratones con LC infectados por *L. braziliensis* bioluminiscentes

### Imabiotech

- PK y distribución de fármacos en la piel
- Plataforma de imágenes cuantitativas por espectrometría de masas
- Cuantificación espacial de fármacos





Sin embargo, la investigación traslacional en LC es un notorio desafío y hay numerosas brechas que impiden el desarrollo clínico futuro de candidatos a medicamentos para esta enfermedad, entre ellas (i) la necesidad de una mejor comprensión y predicción de la distribución en la piel e interacción en el tejido con los parásitos *Leishmania* de los medicamentos administrados por vía oral y (ii) la falta de modelos animales robustos y estandarizados que imiten la infección de piel con algunas de las especies más relevantes de *Leishmania*, como la *L. braziliensis*.

Para abordar estas importantes cuestiones y construir una vía innovadora para el desarrollo traslacional de fármacos con NEQ orales para la LC, la DNDi se ha asociado con un grupo internacional de especialistas académicos, alianzas público-privadas y la industria de Brasil, Reino Unido, Países Bajos y Francia para combinar las competencias en LC, en el descubrimiento y desarrollo de fármacos, farmacocinética (PK) y distribución de medicamentos en la piel, biología básica de parásitos, farmacología cuantitativa y modelización (ver en la figura los socios y responsabilidades del proyecto). Este proyecto multidisciplinario ha recibido recientemente financiación de Dioraphte, una fundación privada de los Países Bajos (<https://www.dio->

[raphte.nl/en/](https://www.dioraphte.nl/en/)), para un programa de investigación de tres años. El proyecto se encuentra en fase de preparación.

De una forma general, las actividades del proyecto se dividen en dos paquetes de trabajo que se conectan para permitir un flujo de trabajo racional. El primer paquete de trabajo consiste en un análisis detallado de la relación entre la eficacia y la exposición en la piel y el plasma de las NEQ antileishmaniales prometedoras utilizando modelos de LC en ratones. Se utilizarán múltiples plataformas tecnológicas (microdiálisis, cromatografía líquida con espectrometría de masas y técnicas de imágenes cuantitativas por espectrometría de masas) para estudios de PK y bioanálisis, generando información cuantitativa y espacial sobre la distribución de fármacos en las distintas capas de piel de ratones sanos e infectados. Se emplearán técnicas de última generación de modelado farmacocinético-farmacodinámico (PKPD) para establecer relaciones exposición-respuesta y determinar los parámetros de PK necesarios para estas NEQ. Un modelado moderno basado en modelos farmacocinéticos de base fisiológica se utilizará para traslación y escalonamiento entre especies, brindando información fundamental sobre cómo los medicamentos administrados sistémicamente se distribuyen en los tejidos de la piel e interactúan con los parásitos *Leishmania*. La aplicación de estos

nuevos conocimientos permitirá generar mejores predicciones sobre las dosis eficaces en humanos y definir parámetros farmacocinéticos humanos mensurables y comprobables para el futuro uso y validación durante los ensayos clínicos de Fase II para LC con estas NEQ.

El segundo paquete de trabajo comprende el desarrollo de nuevas herramientas para el descubrimiento de fármacos para LC, más específicamente un modelo murino bioluminiscente, esperado hace mucho tiempo, utilizando *L. braziliensis*, el agente causador de LC más relevante clínicamente y el más difícil de tratar de las Américas.

La construcción de esta plataforma de desarrollo de fármacos para LC permitirá generar conocimiento preclínico con un alto valor traslacional para las NEQ orales prometedoras y aumentará la probabilidad de un avance exitoso de esos candidatos a futuros ensayos clínicos.

Como resultado de este proyecto, las NEQ prometedoras progresarán más rápido hasta llegar a los pacientes, aliviando el sufrimiento innecesario de las poblaciones afectadas en los países endémicos. Además, la aplicación de esta plataforma traslacional se podría ampliar a la leishmaniasis dérmica post-kala-azar, la leishmaniasis mucocutánea y otras enfermedades parasitarias de la piel. •

## EXPEDIENTE

### Consejo Editorial:

Byron Arana, Joelle Rode y Marina Certo

### Coordinación:

Joelle Rode

### Producción:

Karla Menezes y Marina Certo

### Traducción:

Carolina Alfaro y Scriba Traduções

### Revisión:

Carolina Alfaro, Joelle Rode y Marina Certo

### Fotos:

Daniel Moreira de Avelar,  
Fábio Nascimento y Vinicius Berger

### Diseño gráfico:

Alerta!design

# DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*  
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas  
Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

### DNDi América Latina

Rua São José 70, sala 601- CEP 20010-020 - Rio de Janeiro - Brasil  
Tel: +55 21 2529-0426 | [www.dndial.org](http://www.dndial.org)

### Sede DNDi

15 Chemin Camille-Vidart 1202 - Geneva - Switzerland  
Tel: +41 22 906 9230 | Fax: +41 22 906 9231 | [www.dndi.org](http://www.dndi.org)